Aus dem Städtischen Hygienischen Institut (Direktor: Prof. M. Neisser) und der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses in Frankfurt a. M. (Direktor: Prof. Schwenkenbecher).

Zur Bedeutung des Vorkommens von Diphtheriebazillen im Harn.

Von Dr. R. Koch, Assistenzarzt der Klinik.

Conradi und Bierast¹⁾ haben die Urine von 155 Diphtheriekranken untersucht und darin in 54 Fällen, also bei jedem dritten Patienten, Diphtheriebazillen nachweisen können. In sechs Fällen wurde die Virulenz der gezüchteten Stämme durch den Tierversuch erprobt und bestätigt gefunden. Die Untersucher schließen aus diesem Ergebnis, allerdings unter Berücksichtigung der meist sehr spärlichen Anzahl der Keime unter großem Vorbehalt, auf die Bedeutung dieses Befundes für die Verbreitung der Diphtherie auf dem Wege der Nahrungsmittelinfection durch den Urin.

Unsere Resultate unterscheiden sich von den oben angeführten im wesentlichen dadurch, daß es sehr viel seltener gelungen ist, in den Urinen Diphtheriekranker einen Befund zu erheben, den wir als „Diphtheriebacillus“ anerkennen konnten. Wir glaubten im Gegensatz zu Conradi und Bierast ein Stäbchen, das im Urin auftritt, nur dann als Diphtheriebacillus identifizieren zu können, wenn es sich im Kulturverfahren und Tierversuch als solches erwies. Denn mehr oder weniger diphtherieähnliche Stäbchen, die Doppelfärbung annehmen, findet man auch in den Urinen nicht Diphtheriekranker nicht selten. So konnten wir bei der Untersuchung von 19 Urinen Scharlachkranker, die bestimmt frei von Diphtherie waren, viermal vereinzelte doppelt färbbare Stäbchen auf der Löfflerplatte züchten, die teilweise dem Diphtheriebacillus recht ähnlich sahen. Eine Reinzüchtung dieser spärlichen Keime ist nicht gelungen. Außerdem ist es gewiß berechtigt, eine genauere Prüfung der im Urin gefundenen diphtherieverdächtigen Stäbchen zu verlangen als der in den Rachenabstrichen nachgewiesenen. Denn das morphologische Verhalten der auf den Rachenorganen vorkommenden diphtheroiden Stäbchen ist nachgerade den Untersuchern so gut bekannt geworden, daß sie in den meisten Fällen auch ohne Reinzüchtung und ohne Tierversuch den auf der Löfflerplatte gefundenen pathogenen Keim mit einem so hohen Grade von Sicherheit erkennen können, daß eine Verwechslung kaum vorkommt. Außerdem erleichtert hier die große Zahl der Keime und Kolonien die Diagnose. Die Diphtheroiden aber, die im Urin vorkommen, sind vorläufig noch wenig gekannt, ihre Eigentümlichkeiten und Unterscheidungsmerkmale von ähnlichen $\frac{1}{2}$ Organismen sind hier unerforscht, und die Zahl der zur Diagnose kommenden Keime ist äußerst gering. Es muß deshalb zurzeit noch ein großer Unterschied gemacht werden zwischen doppelt färbbaren Stäbchen im Urin, die eventuell Diphtheriebazillen sein können, und solchen, von denen wir mit Bestimmtheit sagen können, daß es Diphtheriebazillen sind. Deswegen ist zurzeit

Pferde- etc. Serum als solchem, nicht aber dem darin enthaltenen Antitoxin zuzuschreiben. Ob die Zahl, die auf dem Fläschchen steht, mit zwei oder mit vier Nullen sich schreibt, ist dabei ganz gleichgültig. Und was die vielfach gefürchtete, neuerdings so genannte Anaphylaxie betrifft, so ist das ein Schreckgespenst, das wohl nur die wenigsten, die mit dem Serum arbeiten, selbst erleben. Es wäre an der Zeit, ihm auf Grund statistischer Daten einmal das Lebenslicht auszublauen.

¹⁾ Diese Wochenschrift 1912, Nr. 34, S. 1580.

bei der Diagnose Diphtherie aus dem Urin noch Vorsicht gehalten.

Wir haben 111 Urine von 26 Patienten untersucht und dabei nur aus 4 Urinen, die von 2 Patienten stammten, tiervirulente Diphtheriebazillen züchten können. In weiteren 10 Urinen von 5 Patienten konnten wir auf der Löfflerplatte diphtherieverdächtige Stäbchen nachweisen, deren Reinzüchtung entweder nicht gelang oder zu einem uncharakteristischen, avirulenten Stamme führte. Im Originalpräparate der Zentrifugate fanden wir niemals wirklich diphtherieverdächtige Gebilde.

Unsere Urine stammten fast ausschließlich von Kindern. Der Urin wurde, nach vorhergehender gründlicher Reinigung der Harnröhrenmündung mit Sublimat, in ein steriles Glas entleert. Es ist gewiß angebracht, daran zu erinnern, wie leicht auf einer Diphtherieabteilung eine Infektion des schon gelassenen Urins im Gefäße durch Patienten und Pflegepersonal vorkommen kann. Diese sowie eine Verunreinigung mit der am äußeren Genitale wuchernden Flora glauben wir ausgeschlossen zu haben. Dem einen erwachsenen männlichen Patienten überließ die Schwester die oben geschilderte Prozedur selbst. Wir fanden bei ihm unter neun Untersuchungen viermal verdächtige Stäbchen. Einen steril mit Katheter entnommenen Urin fanden wir dann frei von solchen Gebilden.

Eine Uebersicht unserer Befunde gibt folgende Tabelle:

I. Leichte und mittelschwere Fälle mit Ausgang in Heilung.

Wie oft untersucht	Bei wieviel Patienten	Albuminurie	Nephritis	Nachweis von tierpathogenen Diphtheriebazillen	Nachweis von nicht identifizierbaren diphtheroiden Stäbchen
1 mal	6	0	1	0	1
2 "	4	1	1	0	0
3 "	3	2	0	0	0
4 "	3	0	1	0	0
8 "	2	0	1	0	0
10 "	2	0	(chron.) 0	0	4
11 "	1	0	0	0	(bei 1. Patient.) 2
14 "	1	0	0	0	0
Summe: 96 mal	22	3	4	0	7

II. Schwere Fälle durch Herz- und Gefäßlähmung tödlich endend,

2 mal	2	0	2	0	3
4 "	1	0	1	1	0
7 "	1	0	1	3	0
Summe: 15 mal	4	0	4	4	3

Es geht daraus zunächst hervor, daß wir bei 19 Patienten in zusammen 74 Untersuchungen einen rein negativen Befund erheben konnten. Von diesen 19 negativen Fällen sind einige recht häufig untersucht, am häufigsten Fall 20, bei dem wir den Urin in einem Zeitraum von 25 Tagen 14 mal untersuchten. Diese 19 Fälle sind meist leichte und mittlere oder nur lokal starke Diphtherien gewesen, mit Ausnahme eines nur 1 mal untersuchten Falles, der Anzeichen einer leichten Allgemeinintoxikation darbot.

Die in unserem Sinne positiven Befunde, also Befunde von tiervirulenten Bazillen, haben wir bei zwei Patienten erhoben, die beide das schwerste Bild der Allgemeinintoxikation darboten und an Herz- und Gefäßlähmung starben.

Bei dem ersten dieser Fälle kamen vor dem bazillenhaltigen an zwei verschiedenen Tagen bazillenfrie Urine zur Untersuchung. Der Tag des Auftretens der Keime, der siebente Krankheitstag, stand in keiner Beziehung zum klinischen Verlauf der Erkrankung. Der Zustand des Kindes war von vornherein schwer. Eine leichte Nephritis bestand schon tagelang vorher. Der jähe Pulsabsturz setzte erst drei Tage später ein und führte am Morgen des nächsten Tages zum Tode. Das Kind war früh, am zweiten Krankheitstage, in Behandlung gekommen und mit einer sehr hohen Serumdose (18 000 Immunitätseinheiten) innerhalb der ersten beiden Behandlungstage gespritzt worden.

Der zweite Fall ist ähnlich. Hier wurden die Bazillen gleich bei der ersten Untersuchung am fünften Krankheitstage gefunden. Diphtheriebazillen wurden außerdem am nächsten Tage, nicht aber bei vier Untersuchungen während der nächsten fünf Tage gefunden. Erst am zwölften Krankheitstage, am Tage vor dem Tode, traten sie wieder auf. In der Leiche des Kindes konnten Diphtheriebazillen nicht nach-

gewiesen werden. Auch hier ist der Bazillenbefund unabhängig von Änderungen im klinischen Verlaufe aufgetreten. Das Einsetzen der schweren Nephritis sowie die Pulsenkung sind an Tagen aufgetreten, in denen der Urin bazillenfrie war. Dieses Kind war spät, am vierten Krankheitstage, mit den allerschwersten örtlichen und allgemeinen Erscheinungen in Behandlung gekommen. Es hatte sofort 12 000 Immunitätseinheiten erhalten, davon 3000 intravenös.

Die übrigen fünf Patienten mit durch Tierversuch nicht identifizierbaren Stäbchen scheiden aus den oben angeführten Gründen aus der Erörterung aus. Es kann nicht von mehr als der Möglichkeit gesprochen werden, daß einige dieser spärlichen Keime Diphtheriebazillen waren. Das Ergebnis unserer Kontrolluntersuchungen an Scharlachurinen macht es aber gewiß, daß unter einer so großen Anzahl untersuchter Urine eine ganze Reihe diphtherieähnlicher Stäbchen enthalten sein kann, die mit Sicherheit keine Diphtheriebazillen sind. Unter diesen fünf Patienten hatte der eine eine leichte, zwei schwere Rachendiphtherien, die beiden übrigen waren allerschwerste, früh tödlich endende Fälle, die ganz unseren Fällen mit positivem Bazillenbefund entsprachen. Bei dem einen wurden nach dem Tode aus der Halslymphdrüse und der Milz tiervirulente Diphtheriebazillen gezüchtet, bei dem anderen ist dies nicht gelungen. Bei beiden wurde postmortal Urin durch sterile Punktion der Blase entnommen, der sich als diphtheriebazillenfrei erwies.

Es geht außerdem aus der Tabelle hervor, daß die Bazillenausscheidung unabhängig von nachweisbaren Nierenveränderungen vor sich geht. Wir haben eine ganze Reihe von Albuminurien und Nephritiden bazillenfrie gefunden, während der eine der tierpositiven Stämme aus einem eiweißfreien Urin gezüchtet wurde. Allerdings war am Tage vorher eine leichte Albuminurie, am Tage nachher eine schwere Nephritis aufgetreten.

Unser Material ergibt also, daß die Ausscheidung nachweisbarer Mengen von Diphtheriekeimen durch den Urin wohl vorkommt, aber eine seltene Erscheinung ist, die sich vorzugsweise bei allerschwersten Fällen zeigt. Deshalb dürfte wohl die allgemeine Bedeutung der Diphtheriebazillenausscheidung durch den Urin für die Prophylaxe der Diphtherie nicht sehr hoch einzuschätzen sein. Denn die schwerkranken Diphtheriepatienten sind bettlägerig und haben kaum Gelegenheit, ihren Urin mit einer Materie in Verbindung zu bringen, die zu einer Verschleppung der Keime geeignet wäre. Die leichten Kranken aber scheiden, wie ja auch die überwiegende Mehrzahl der Fälle von Conradi und Bierast, so wenig Stäbchen aus, daß — vorausgesetzt, daß es sich manchmal um Diphtheriebazillen handelt — eine Infektion wohl kaum in Betracht kommt. Denn wenn es auf der Löfflerplatte zu keinem rechten Wachstum kommen will, ist nicht anzunehmen, daß die Keime etwa in der Milch so viel bessere Existenzbedingungen antreffen. Jedenfalls ist die Möglichkeit der Infektion der Milch und anderer Nahrungsmittel durch hineingelangten Speichel, durch Rachen- und Nasensekret unverhältnismäßig größer.

Die Frage der Dauerausscheidung durch Bazillenträger konnten wir leider an geeignetem Material nicht prüfen. Immerhin haben wir ein Kind untersucht, bei dem im Rachen vier Wochen lang Diphtheriebazillen nachweisbar waren. Dies Kind wurde in 25 Tagen 14 mal untersucht, ohne daß ein einziges mal diphtherieverdächtige Stäbchen gefunden werden konnten. Uebrigens macht das Ergebnis unserer Untersuchungen, nach dem die Bazillenausscheidung im schwersten Stadium der Krankheit aufzutreten scheint, die Dauerausscheidung durch den Urin der Bazillenträger im hohen Grade unwahrscheinlich.

Für die Klinik der Diphtherie ist der von Conradi und Bierast zuerst erhobene Befund außerordentlich interessant. Daß eine spezifische Bakteriämie bei Diphtherie auftreten kann, war aus Untersuchungen an der Leiche und neuerdings auch am Lebenden bekannt. Unsere Befunde bestätigen, daß diese Bakteriämie nicht agonal zu sein braucht, sie wurden am achten, siebenten, fünften und ersten Tage vor dem Tode erhoben. Es zeigt sich aber weiter, daß nachweisbare Mengen von Diphtheriebazillen anscheinend nur bei solchen

Fällen auftreten, die unter dem Bilde der Allgemeinintoxikation tödlich verlaufen, ohne daß aber in jedem solchen Falle der Nachweis der in den Kreislauf gelangten Bazillen gelingen muß. Dafür, daß die Invasion in die Blutbahn an der Schwere der Erkrankung beteiligt ist, läßt sich aus dem vorliegenden Material ein Anhaltspunkt nicht gewinnen. Hingegen ergibt sich mit Sicherheit, daß die Ausscheidung der Keime eine nur gelegentliche und spärliche ist. Erwähnen will ich noch, daß die Verschiedenheit der Technik in unseren und in den Conradi-Bierastschen Versuchen zur Erklärung der differenten Ergebnisse nicht herangezogen werden kann, da ja bei Urin ein Ueberwuchern etwa vorhandener Diphtheroider nur selten vorkommt.

Jedenfalls verdient die wichtige, von Conradi-Bierast zuerst behandelte Frage weitere Beachtung.

Zusammenfassung. Es wurden 111 Urinproben von 26 Diphtheriepatienten untersucht. Darunter wurden in 4 Urinproben bei 2 Patienten tierpathogene Diphtheriebazillen gefunden. In 10 Urinproben von 5 Patienten wurden vereinzelte diphtheroide Stäbchen gefunden, deren Identifizierung nicht gelang. Eben solche vereinzelte diphtheroide Stäbchen wurden unter 19 Urinproben von Scharlachkranken, die bestimmt frei von Diphtherie waren, 4mal gefunden. Tierpathogene Diphtheriebazillen wurden nur bei Patienten gefunden, die im Frühstadium der Erkrankung an Herz- und Gefäßlähmung starben.